

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

No 600

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre DUPUIS

Né le 23 Novembre 1909, à LE SAINT (Morbihan)

Etude
sur les
Réactions Biologiques
de la Tuberculose

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre DUPUIS

Né le 23 Novembre 1909, à LE SAINT (Morbihan)

Etude

sur les

Réactions Biologiques
de la Tuberculose

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

		MM.
Anatomie		ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TUFINÉAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL.
		LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Maur. VILLARET.
		LOEPER.
Clinique médicale		CARNOT.
		Marcel LABBE.
		CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
		CUNEO.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION.
		BRINDEAU.
Clinique d'accouchements		COUVELAIRE.
		JEANNIN.
Clinique gynécologique		MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose		BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
Clinique cardiologie		LAUBRY.
		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART	
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.	DE GENNES...	Pathologie médicale.
BERNARD Et... ..	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
FEY	Pathologie médicale.	JOANNON	Hyg.ène.
DOGNON	Physique.	LACOMME	Obstétrique.
FUNCK	Urologie.	LANTUEJOL..	Obstétrique.
BRENTANO		LAROCHE Guy..	Pathologie médicale
GASTINEL	Pathologie chirurgicale.	LELONG	Pathologie médicale
GALLIARD	Parasitologie.		
CHEVALLIER ..	Bactériologie.		



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale

MM.

MEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHT	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie
CHAILLEY	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM

LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEC	
LEMAIRE	Parasitologie
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique

IV — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR		
VALLERY-RADOT		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER ..		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE	} Clinique obstétricale	
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
PHILIBERT, agrégé.. ..	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE ET A MA MERE

Avec toute mon affection et ma
reconnaissance.

A MES SOEURS

A MON BEAU-FRERE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENOIST-PILLOIRE
Médecin-Chef du Sanatorium des Kerpape

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE DOCTEUR TROISIER

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL D'ARGENTEUIL

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE GRISSAC
Médecin-Chef de l'Hôpital d'Argenteuil

Témoignage de notre respectueuse
et sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MIGNOT
*Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin Assistant à l'Hôpital Broussais
Chef du Service des Voies Respiratoires
de l'Hôpital d'Argenteuil*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTRAND
*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien-Chef de l'Hôpital d'Argenteuil*

A MESSIEURS LES MÉDECINS
DE L'HÔPITAL D'ARGENTEUIL

DOCTEURS AUCLAIR, COLLIN,
DETROIS, LUMIÈRE, QUERIAULT

A MES CAMARADES D'INTERNAT

ETUDE SUR LES REACTIONS BIOLOGIQUES DE LA TUBERCULOSE

INTRODUCTION

L'idéal de la médecine moderne est la mise en œuvre de moyens diagnostiques objectifs. La clinique ne fournit que dans des cas tout à fait exceptionnels la signature pathogénomique d'une maladie, alors que les procédés dits de laboratoire peuvent dans certains cas donner une certitude absolue. Il ne s'agit pas évidemment de remplacer complètement le sens, l'esprit clinique qui reste encore la qualité médicale par excellence, mais de doter le médecin de moyens de vérification sûrs. Encore faut-il que ces moyens soient exactement adaptés au but et, pour ne citer que les deux postulats principaux, qu'ils soient spécifiques et sensibles.

Au temps où l'on croyait que toutes les maladies microbiennes étaient semblables, on pouvait encore croire que l'on disposerait un jour de moyens d'investigation communs pour toutes. Or, il a fallu rapidement changer d'avis, car on s'est aperçu que chaque maladie se comportait au point de vue biologique d'une façon personnelle. Si l'une est décelable par l'hémoculture, l'autre ne peut se caractériser que par une réaction d'agglutination, alors qu'une troisième présente une réaction de déviation du complément. La constatation la plus décevante est l'existence de maladies dont la connaissance ne peut être décelé par

aucune des réactions connues. A l'opposé, il y a des faits de réactivité d'une extrême sensibilité permettent de découvrir avec la même intensité les états d'infection inapparente et les syndromes cliniques bien caractérisés.

En ce qui concerne la tuberculose qui nous occupera dans ce travail, le problème de son diagnostic biologique est le plus complexe qui soit dans cet ordre d'idées. La preuve la plus évidente en est la multiplicité des procédés proposés. En effet, s'il y en avait un bon, tous les autres seraient devenus inutiles. En réalité, il y en a un très grand nombre dont aucun ne possède la valeur universelle d'une réaction de Bordet-Wassermann par exemple, mais dont quelques-uns peuvent néanmoins conserver des indications limitées. Nul n'ignore, en particulier, la signification des cuti-réactions à la tuberculine chez les enfants, alors que chez l'adulte elle est d'une grande banalité.

Bien qu'on ne possède aucun moyen de diagnostic biologique infaillible de la tuberculose, nous nous proposons de tirer des indications pronostiques de certaines des réactions de l'organisme tuberculeux. Si une telle prétention a été émise surtout pour la tuberculose, c'est que le problème pronostique de cette maladie est particulièrement ardu et la clinique est souvent insuffisante. Nous examinerons dans ce travail, à propos de chaque réaction, le renseignement pronostique qu'elle est susceptible de fournir.



Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

- I. Immunité et allergie dans la tuberculose.
- II. La réaction tuberculinique.

III. Les réactions d'agglutination et de précipitation.

IV. Réactions de déviation de complément.

V. Réactions de floculation.

VI. L'épreuve de sédimentation.

VII. Réactions diverses.

VIII. Valeur diagnostique pratique des réactions biologiques.

IX. Le pronostic biologique.

IMMUNITE ET ALLERGIE DANS LA TUBERCULOSE

Lorsqu'un microbe ou d'une façon plus générale une substance protéique étrangère pénètre dans l'organisme, ce fait imprime aux humeurs des modifications sinon définitives, tout au moins très durables. Ces modifications, quelle que soit leur signification, sont toujours spécifiques, c'est-à-dire ne peuvent être décelables qu'à l'aide de l'antigène qui leur a donné naissance.

On connaît deux grandes catégories de réactions biologiques de cet ordre : les réactions d'immunité et les réactions d'allergie. Nous ne pouvons, bien entendu, entrer ici dans les détails des diverses conceptions, mais il nous faut noter que les réactions de l'organisme tuberculeux oscillent en quelque sorte entre ces deux phénomènes.

Certains auteurs tendent à confondre l'immunité et l'allergie (ARTHUS, PONS), par contre BORDET s'élève contre cette conception et montre qu'un degré très élevé d'allergie peut coïncider avec une absence complète d'immunité et même avec une réceptivité particulière. Il y aurait alors dissociation entre les deux phénomènes.

L'allergie tuberculeuse est d'ailleurs très différente de l'anaphylaxie. On sait que la sensibilisation ne peut être faite par la tuberculine, mais seulement avec le

bacille tuberculeux entier. Par contre, la tuberculine est apte à déchaîner le phénomène allergique.

Quant à l'immunité, certains auteurs se demandent même si elle existe dans la tuberculose. D'après DEBRÉ et BONNET, la tuberculose ne s'accompagne que d'une immunité de surinfection, c'est-à-dire que l'immunité n'existe que tant que l'organisme contient des bacilles tuberculeux vivants. Autrement dit, cela revient à dire que seuls les tuberculeux sont à l'abri de la tuberculose. Un individu exempt de bacille de Koch, même s'il a été infecté autrefois, n'est plus immunisé. La tuberculose se comporterait donc à cet égard comme la syphilis. D'ailleurs, l'intéressante conception de J.-A. WEIL, rapproche encore plus la tuberculose de la syphilis. En effet, si une première atteinte par le bacille de Koch constitue une immunisation, on s'explique mal comment la tuberculose clinique de l'âge adulte peut se développer. Force est donc d'admettre que la tuberculose, comme la syphilis, continue à évoluer après la primo-inoculation et donne naissance au bout de nombreuses années à des manifestations secondaires et tertiaires. Une telle conception bouleverse un peu certaines idées sur la contagiosité de la tuberculose chez l'adulte, aussi ne doit-on la considérer aujourd'hui que comme une hypothèse intéressante.

Encore resterait-il à savoir pourquoi chez certains individus la tuberculose donne naissance à des accidents secondaires et tertiaires, alors que chez d'autres, également infectés, elle restera latente toute la vie. J.-A. WEIL tend à expliquer ces différences par les réactions cellulaires qui ont accompagné la primo-inoculation. Il est également certain que le terrain, les réactions chimiques de l'organisme, les influences débilitantes, les facteurs constitutionnels, etc...,

jouent un certain rôle. Enfin, il n'est pas impossible que l'immunité s'affaiblit sous l'influence de certaines conditions et alors une surinfection massive détermine une tuberculose cliniquement caractérisée.

En fin de compte, nous ne savons rien de la nature exacte des réactions biologiques de l'organisme tuberculeux. Cette ignorance ne doit pas influencer l'utilisation pratique de ces réactions. La réaction de WASSERMANN ne constitue pas non plus une réaction d'immunité, n'empêche qu'elle constitue un procédé diagnostique précieux.

II

LA REACTION TUBERCULINIQUE

Lorsqu'en 1891 Robert KOCH découvrit le phénomène qui porte son nom, ce fait lui parut particulier à la tuberculose. Ce n'est que beaucoup plus tard, à la suite des travaux d'ARTHUS sur l'anaphylaxie locale et ceux de von PIRQUET sur l'allergie cutanée que le phénomène de KOCH a pu trouver place dans un cadre plus général.

Nous n'envisageons pas, bien entendu, ici le phénomène de KOCH expérimental tel qu'on le provoque chez les animaux tuberculinisés, mais seulement la cuti-réaction à la tuberculine qui en est une forme particulière. Il nous semble inutile de décrire en quoi cette réaction consiste, ainsi que ses diverses techniques.

Ce qui nous importe ici c'est l'essence biologique de cette réaction. Ce qui est certain, c'est qu'il ne s'agit pas d'une réaction d'immunité, mais bien plus d'une réaction de sensibilisation. Si nous voulions entrer ici dans les détails de cette discussion, il nous faudrait recommencer tout le problème de l'allergie et de l'immunité tuberculeuse. Si la cuti-réaction à la tuberculine est une réaction de sensibilisation, elle indique simplement que l'organisme a été déjà en contact avec les protéines du bacille tuberculeux.

Ce qui est un peu particulier à la cutiréaction à la tuberculine et qui ne permet pas de la confondre

avec les phénomènes d'anaphylaxie locale, c'est le fait que la tuberculine peut la déclancher seulement, mais elle est incapable d'y préparer l'organisme. Une autre différence est l'impossibilité de la transmission passive de la sensibilité à la tuberculine.

Actuellement, tout au moins dans les milieux urbains, tout adulte présente une cuti-réaction positive, sans qu'il y ait chez lui trace d'infection tuberculeuse manifeste. Chez l'adulte, sauf quelques rares cas, la valeur diagnostique de cette réaction est donc nulle. Nous verrons plus loin qu'elle peut parfois posséder une signification pronostique.

Par contre, chez le jeune enfant, la cuti-réaction à la tuberculine est la base même du diagnostic de la tuberculose. Un enfant, suspect de lésions bacillaires, et présentant une cuti-réaction négative, ne peut être tuberculeux. A côté de cette valeur de la réaction négative qui, dans une certaine mesure, peut persister aussi chez l'adulte, la cuti-réaction positive possède également une valeur diagnostique chez l'enfant jeune. En effet, jusqu'à l'âge de deux ans, la positivité de la réaction tuberculinique constitue une très forte présomption en faveur de la nature bacillaire du syndrome clinique.

Une réserve importante concerne les faits d'anergie. Au cours des tuberculoses aiguës ou des poussées graves de tuberculose pulmonaire, la cuti-réaction disparaît. C'est ici que la réaction tuberculinique peut posséder une certaine valeur pronostique. Sa disparition chez un tuberculeux avéré est en effet du plus fâcheux augure et semble témoigner un fléchissement des forces de résistance de l'organisme.

En somme, la cuti-réaction à la tuberculine possède une certaine valeur pratique dans trois cas :

1° valeur négative chez les individus bien portants,

2° valeur positive chez le jeune enfant

3° signification pronostique en cas d'absence dans les tuberculoses graves.

Certains auteurs ont insisté sur ce que JOUSSET appelle « l'anergie accidentelle ». On sait déjà qu'au cours de certaines maladies infectieuses la réaction allergique peut disparaître, il en est ainsi de la rougeole, la coqueluche, etc... Il convient d'y ajouter le kala-azar (D'OELSNITZ). L'hyperthermie, déterminée par une injection de vaccin abolit aussi temporairement la réaction à la tuberculine (GERNEZ et MARCHANDISE). Ces mêmes auteurs ont constaté des variations selon l'existence de troubles nerveux ou vasomoteurs. L'état endocrinien peut également influencer sur cette réaction (PLATONOF).

De même COULAUD a insisté sur le rôle de l'hyperthyroïdie dans les éclipses de l'allergie et sur les phases anergiques correspondant aux étapes de la vie génitale chez la femme.

SOREL cite des cas de tuberculose osseuse avérée ou des cuti-réactions répétées furent trouvées négatives.

Cependant, malgré ces cas de négativité, la cuti-réaction n'exposerait d'après certains auteurs (UNSHELM) à méconnaître la tuberculose que dans 2,5 % des cas.

Pour d'autres auteurs la cuti-réaction serait négative chez l'adulte jeune plus souvent qu'on ne l'admet généralement (théorie de la primo infection). Ceci est vrai surtout pour les individus d'origine rurale (TROISIER, BARIETY, et NICO, DÉBÉNÉDÉTI et FORET). Ce n'est donc que dans les grandes villes que la positivité de la cuti-réaction tuberculinique constituerait un phénomène banal.

III

LES REACTIONS D'AGGLUTINATION ET DE PRECIPITATION

La réaction d'agglutination qui constitue un moyen de diagnostic si spécifique et si sensible des affections typhiques et paratyphiques, n'a pas manqué de tenter les chercheurs en vue d'une application à la tuberculose. Dès 1898, DUBARD et ARLOING ont constaté que le sérum des tuberculeux agglutinait le bacille de KOCH. Par la suite, ARLOING et COURMONT ont tenté d'appliquer ce fait au diagnostic de la tuberculose.

Voici les résultats obtenus chez l'adulte, par ARLOING et COURMONT :

1°) chez les tuberculoses dites médicales la séro-réaction est positive 90 fois sur 100 chez les malades cliniquement tuberculeux. Elle décèle encore 35 % de tuberculose latente et 25 à 40 % chez des sujets sains en apparence présentent une séro-réaction positive.

2° Dans les cas de tuberculose chirurgicale la réaction a été positive 76 fois sur 100.

Chez les lupiques, 24 sur 32 ont agglutiné (NICOLAS et COURMONT).

Mais beaucoup d'auteurs, qui ont répété les expériences de COURMONT et d'ARLOING, dénie toute valeur à cette réaction. Il lui ont reproché d'être souvent positive chez des sujets ne présentant aucune trace clinique de tuberculose et chez des malades atteints d'affections aiguës telles que la fièvre typhoïde.

D'après les recherches de KOCH, confirmées par ARLOING, les agglutinines existent chez la plupart des sujets normaux, même exempts de toute infection tuberculeuse, dans le sens biologique. Cette réaction n'a donc même pas la signification que la réaction à la tuberculine.

FORNET a pensé que le comportement particulier du bacille de KOCH est dû à l'enveloppe lipidique de ce microbe et cet auteur a mis au point un procédé qui permet de débarrasser le bacille de son enveloppe. Ce procédé consiste à exposer le bacille à des vapeurs d'éther. Les microbes ainsi traités permettraient le séro-diagnostic de la tuberculose. L'agglutination existe, à vrai dire, chez tous sujets, mais son taux ne dépasse jamais chez ceux-ci 1 p. 60. Entre le taux de 1 p. 60 et 1 p. 100, il y a forte présomption pour un processus tuberculeux et au delà 1 p. 100 il existe toujours une tuberculose évolutive.

FORNET a trouvé que son procédé donnait 93 p. 100 de résultats satisfaisants. KOHLER a étudié le procédé sur 1.000 malades de toutes sortes et d'après lui on ne peut affirmer l'existence d'un processus tuberculeux évolutif qu'au delà du taux de 1 p. 200. La spécificité de cette réaction paraît, d'après KOHLER, insuffisante et les tumeurs malignes, la maladie de HODGKIN, les actinomycoses et simplement les périodes menstruelles déterminent les taux d'agglutination très élevés.



L'existence de précipitines dans le sérum des tuberculeux a été constatée la première fois par BONOME. Cet auteur a utilisé un extrait aqueux et glyceriné de bacille de KOCH. Par la suite, BEZANÇON et DE SERBON-

NES ont constaté le même fait avec des filtrats, mais cette réaction leur semble dépourvue de tout intérêt diagnostique. Telle est la conclusion de CALMETTE et MASSOL, de VINCENT et COMBE, etc....

*
**

Les divergences d'opinion au sujet de la spécificité de la réaction d'ARLOING peut s'expliquer par la difficulté de la méthode qui demande une technique précise, un observateur exercé, une interprétation critique dans ses applications cliniques.

En effet, ARLOING et COURMONT ont insisté sur la nécessité d'opérer avec une culture bien homogène, d'une densité en microbes toujours amenée à un taux constant. Sans vouloir entrer dans ces détails, nous devons tout de même dire qu'ils ont fixé et décrit une technique minutieuse, qui n'a peut-être toujours été suivie par leurs contradicteurs. Ils n'ont pas manqué du reste de la signaler. Ce qui d'ailleurs vaut pour toutes les réactions d'agglutination, c'est que la réaction n'a de valeur qu'à partir du titre de dilution ou le sérum normal de l'espèce considérée ne donne pas cette agglutination.

Le serum des adultes agglutine normalement à un taux plus élevé que celui des enfants.

Quant à la question de savoir si une séro-réaction positive ne peut exister sans lésion tuberculeuse apparente c'est un point discutable. En effet une tuberculose antérieure qui avait passée inaperçue, et qui a évoluée vers la guérison a pu laisser ici sa signature serologique.

Si une affection aigüe comme la typhoïde peut donner une réaction positive, il faut se rappeler que ces

affections peuvent réactiver les propriétés humorales dans les tuberculoses latentes ou cicatricielles.

En résumé, nous pouvons dire que si les réactions d'agglutination ne sont pas d'un usage courant en sérologie tuberculeuse, c'est peut-être autant par leur difficulté d'interprétation correcte que par leur manque de spécificité.

IV

LES REACTIONS DE DEVIATION DU COMPLEMENT

La possibilité d'une application de la réaction de BORDET à la tuberculose a été entrevue pour la première fois par WIDAL et LE SOURD, en 1901. Ces auteurs ont utilisé l'antigène très actif d'ARLOING. Le fait de la fixation de complément a été affirmé pour la tuberculine vieillie par CAMUS et PAGNIEZ.

Cependant, aucune application pratique de la réaction n'a été tentée avant 1911, date à laquelle CALMETTE et MASSOL ont mis au point leur procédé, basé sur l'application de leur antigène B2. Un nouveau progrès a été effectué par l'utilisation de l'antigène de BESREDKA et par celle de l'antigène méthylique de BOQUET et NÈGRE. Nous n'insistons pas sur l'emploi d'innombrables autres antigènes (antigènes de MILLER de COOK, de WILSON, de WASSERMANN, de PETROFF, etc.) ; chacun a des avantages, mais ils ne sont guère d'usage courant en France et ne présentent aucun avantage sérieux sur les antigènes de BESREDKA ou de BOQUET et NÈGRE.

Au point de vue technique, il importe surtout d'insister sur l'importance du titrage des anticorps du sérum car les résultats doivent pouvoir être quantitativement interprétés. Le mérite de CALMETTE et MASSOL était précisément d'avoir mis au point une méthode pratique de titrage. Nous n'insistons pas sur

d'autres points de technique, étant donné le but essentiellement pratique et médical de notre travail.

La spécificité de la réaction est loin d'être aussi grande que dans le cas de la syphilis. La cause d'erreur la plus importante est précisément la coexistence possible de la tuberculose avec la syphilis. Les syphilitiques fournissent souvent (dans 10 à 20 p. 100 des cas), des réactions tuberculeuses positives. Pourtant DEBAUS, de Versailles, viendrait de mettre au point un antigène que la syphilis laisserait indifférent. Il en est de même du paludisme (RIEUX et BASS). Les lépreux donnent souvent des réactions positives avec les antigènes tuberculeux. Etant donné les affinités des deux microbes, on ne doit pas s'en étonner. La positivité de la réaction chez les diphtériques serait due au traitement par le sérum (URBAIN et FRIED). Il existe encore quelques cas d'infections aiguës ou de sérums de femmes enceintes où la réaction est positive, sans qu'il y ait aucune trace clinique de tuberculose. URBAIN a rassemblé 2.000 cas de séro-diagnostic de la tuberculose chez divers auteurs qui ont apprécié la spécificité de la réaction d'une façon très différente.

Néanmoins, selon NÈGRE, la réaction de déviation de complément est une réaction spécifique de la tuberculose, à condition de diminuer la très grande sensibilité de l'antigène par l'emploi de très petites quantités de sérum et par le titrage de l'alexine. On pratique toujours parallèlement une réaction de WASSERMANN pour la syphilis et en cas de positivité de celle-ci, on s'abstient de toute conclusion pour la tuberculose. OSUMI a montré, à l'aide d'essais de saturation, que la réaction est réellement spécifique.

Nous avons dit que la sensibilité de la réaction est extrêmement considérable. En effet, si l'on ne prend pas la précaution d'en mesurer exactement l'inten-

sité, on la trouve positive dans un très grand nombre des cas. BEZANÇON et BERGERON recommandent de ne tenir compte que des cas où une grande quantité d'alexine est fixée. Selon LÉON BERNARD et VALTIS, il faut la fixation de 3 ou 4 doses d'alexine pour qu'on puisse admettre l'existence d'un processus tuberculeux évolutif. L'intensité de la réaction décroît à mesure que le caractère évolutif de la lésion s'accroît. De cette sorte, l'évolution de la réaction peut rendre compte de l'amélioration ou de l'aggravation de la maladie. Il faut savoir cependant, ainsi que BEZANÇON et de SERBONNES l'ont montré, que la réaction peut varier d'un jour à l'autre. Aussi, BOQUET et NÈGRE recommandent-ils de pratiquer plusieurs réactions à quinze jours d'intervalle et ne tenir compte des résultats que si les données sont concordantes.

La réaction de déviation du complément est surtout intéressante dans la tuberculose pulmonaire. Elle n'est positive d'une façon régulière que dans les lésions pulmonaires évolutives. Même dans les pleurésies, elle n'est positive que dans la mesure où le poumon est atteint (BEZANÇON et BERGERON). Quant aux tuberculoses chirurgicales, il ne semble pas que la réaction donne des renseignements intéressants. MOZER et FRIED puis MORELLE et BESSEMANS, ont montré le grand nombre de cas de résultats négatifs dans les lésions ostéo-articulaires, ganglionnaires, etc...

Notons enfin qu'aux approches de la mort et dans les formes très graves, la séro-réaction devient négative, possédant ainsi une certaine valeur pronostique.

V

LES REACTIONS DE FLOCCULATION

Si la réaction de déviation du complément se base sur un principe de spécificité biologique, les méthodes de floculation paraissent purement empiriques. Il s'agit simplement de déceler dans le sérum une propriété particulière vis-à-vis de substances n'ayant aucun rapport biologique avec l'infection tuberculeuse. Il semble seulement que le sérum des malades atteints de certaines affections chroniques présentent un certain déséquilibre colloïdal. Ce déséquilibre consiste en une facilité avec laquelle les protéines sériques entrent en floculation.

Or, ce déséquilibre paraît spécifique à chaque infection et la floculation n'est pas invoquée par la même substance dans la tuberculose et dans la syphilis par exemple.

Un grand nombre de techniques ont été proposées pour la réaction de floculation de la tuberculose : méthodes de DARANYI, de SACHS et KLOPSTOCK, de LANGE et HEUER, etc... Nous ne retiendrons cependant que la méthode de VERNES qui provoque la floculation par la résorcine et qui apprécie la floculation à l'aide d'un photomètre spécial. En France, c'est le seul procédé utilisé et même à l'étranger c'est celui-ci qui paraît avoir donné les meilleurs résultats (PINNER).

La technique de VERNES est parfaitement réglée et standardisée, de sorte qu'on peut admettre que tous

les résultats obtenus l'ont été dans des conditions rigoureusement identiques. Le procédé consiste à apprécier la densité optique du mélange sérum-résorcine immédiatement après leur mise en présence et quatre heures après. De la valeur trouvée au deuxième examen, on retranche celle de la première lecture et l'on obtient ainsi un chiffre qui se situe sur une échelle allant de 0 à 150. Tous les sérums flocculent, mais la flocculation des sérums normaux ne doit pas dépasser 20. Entre 20 et 30 il y a suspicion croissante de tuberculose. Au-delà de 30 la suspicion change en certitude, réserve faite de certains cas particuliers.

En effet, la spécificité de la réaction n'est pas rigoureuse. Sans aller jusqu'à la lui dénier complètement, comme l'a fait PRUNELL, il faut montrer que dans certains cas définis elle peut être positive, sans qu'il y ait la moindre trace de tuberculose. Le premier cas est la syphilis. Bien que la réaction à la résorcine soit indépendante de la réaction syphilitique au péréthynol, la première est généralement positive au début de la syphilis, alors que la réaction au péréthynol est encore inexistante (phase présérologique). Cependant, cette phase est très brève et le diagnostic est souvent facile à faire grâce à l'existence du chancre, qui est l'élément de diagnostic à cette période. De semblables augmentations de la valeur photométriques à la résorcine peuvent se voir au cours de certaines maladies infectieuses aiguës, comme la fièvre typhoïde par exemple, de même après l'ingestion de barbituriques (communication verbale de l'auteur).

D'ailleurs, il importe d'insister sur le fait, ici, comme pour la réaction de fixation du complément, qu'un seul examen n'a aucune valeur. Ce qui est caractéristique, c'est la persistance d'un taux photo-

métrique élevé. Les évolutions de la courbe photométrique permettrait des déductions pronostiques. La courbe affecte une allure descendante lorsque l'évolution de la maladie est favorable et elle tend à augmenter lorsqu'il y a aggravation. Un seul chiffre ne peut, par contre, fournir ni d'indication diagnostique, ni de renseignement pronostique.

La réaction de VERNES a été vérifiée sur un très grand nombre de sujets. VERNES, BRICQ et GAGER ont réuni 6.000 cas, UFFOLTZ et JACQUOT 1240 et dans tous le taux photométrique semblait proportionnel à la gravité de la maladie. Ces résultats ont été confirmés par JOLTRAIN et BOCAGE, par PARIOT et LÉVY, par LEULLIER, etc...

La réaction à la résorcine est aussi intéressante dans les tuberculoses chirurgicales que dans les lésions pulmonaires (LEQUEU et VRIGNAUD).

Enfin, il faut noter que dans les méningites tuberculeuses le Vernes résorciné est souvent négatif dans le sang et positif dans le liquide cephalorachidien (VERNES : communication verbale).

La séro-floculation à la résorcine présente donc des avantages incontestables sur tous les procédés envisagés jusqu'ici. En bien examinant les choses, ces avantages sont surtout d'ordre pronostique. En effet, la réaction de VERNES n'est pas un test de tuberculisation. TOULLEC et JOLLY ont montré, en pratiquant des épreuves systématiques sur les tirailleurs sénégalais et en comparant les résultats avec ceux de la cuti-réaction à la tuberculine, qu'un taux élevé de floculation peut co-exister avec une cuti-réaction négative.

En somme, la réaction de VERNES ne peut dépister

la tuberculose ; elle peut en montrer le caractère évolutif ou non, par un taux photométrique constamment élevé et elle peut aussi déceler la tendance favorable ou défavorable de la maladie par l'allure de la courbe de floculation.

VI

L'EPREUVE DE SEDIMENTATION

Le déséquilibre physico-chimique du sérum peut encore être mis en évidence au cours de la tuberculose par d'autres procédés. Les plus répandus parmi ceux-ci sont les épreuves de sédimentation des globules rouges.

En 1918, FARREUS a découvert que les divers sangs (rendus coagulables par l'addition de citrate de soude) se sédimentent au bout d'un temps très variable. Selon les explications de cet auteur, les globules rouges sont, dans le sang circulant, chargés d'électricité négative. Cette charge électrique serait due à une mince couche de plasma qui se trouve sur la surface des globules. Or, dans le sang extravasé il se produit un bouleversement de la structure physico-chimique aboutissant à une chute des charges électriques. Ce phénomène a pour conséquence la disparition de la répulsion entre les hématies qui s'agglutinent. La sédimentation proprement dite n'est qu'un phénomène accessoire dûs à la pesanteur ; l'agglutination surviendrait même sans l'intervention de cette force ainsi qu'on le voit dans certaines techniques apparentées à la sédimentation.

La vitesse de sédimentation dépend de certaines propriétés physico-chimique du sérum. Or, il semble que dans certaines maladies ces propriétés sont modifiées. C'est ainsi que la sédimentation est accélérée

chez les tuberculeux. Certes, cette accélération n'a rien de spécifique dans la tuberculose, car elle peut exister dans des cas physiologiques (menstruation et grossesse) et pathologiques (affections aiguës, cancer, irradiations ultra-violettes ou solaires).

D'ailleurs les épreuves de sédimentation n'ont aucune prétention à la spécificité. Elles s'appliquent surtout au pronostic et à l'appréciation des tendances évolutives d'un processus tuberculeux. Sans insister sur les différentes techniques, nous dirons que la plus employée est celle de Westergren, dans laquelle le temps est pris comme facteur fixe.

La valeur diagnostique de la réaction de sédimentation semble assez restreinte, mais sa valeur pronostique est précieuse, et une tuberculose évolutive n'est jamais accompagnée d'une sédimentation normale. En pratiquant des examens répétés, à des intervalles réguliers, et en adoptant une notation graphique, on obtiendra ainsi des courbes qui rendront, exactement compte de l'évolution de la maladie. On pourra ainsi suivre la cure sanatoriale (MATTÉI, BÉTOU et GENIN, RION et ROGER, etc...), de même l'action du pneumothorax sur une tuberculose pulmonaire.

En comparant la courbe de la séro-floculation de VERNES et la courbe de sédimentation pratiquées concomitamment à intervalles réguliers, on a souvent été frappé par leur parallélisme ; les chiffres augmentant dans les deux cas suivant la gravité du processus tuberculeux.

Nous reviendrons, d'ailleurs, ultérieurement, sur la question de la valeur pronostique du procédé, et nous tenterons de distinguer pronostic et appréciation objective de l'état présent.

VII

REACTIONS DIVERSES

Un très grand nombre de procédés ont été préconisés pour le diagnostic et le pronostic de la tuberculose. Nous ne saurions les décrire tous ici. Nous nous bornerons donc à les énumérer en indiquant rapidement le principe et les résultats de chacun.

Les modifications de la formule sanguine ne peuvent guère donner que des indications pronostiques. D'après R. HERRMANN, des formules sanguines régulièrement pratiquées, avec l'emploi d'une notation standardisée qu'il propose, peuvent donner des indications pronostiques aussi intéressantes que n'importe lequel des procédés sérologiques. Vos a insisté sur la signification de la monocytose qui, dans certains cas, peut avoir une valeur considérable comme signe d'amélioration.

La recherche de l'indice opsonique serait un excellent moyen pronostique, le meilleur d'après JOUSSET. LEVADITI, WOLFF et REITER lui attribuent également une valeur considérable.

L'épreuve de la méiostagmine, préconisée surtout pour le diagnostic du cancer, a été tentée pour la tuberculose par IZAR. Cette réaction est basée sur la diminution de la tension superficielle d'un mélange de l'anticorps et de l'antigène. Cette diminution est appréciée par l'augmentation du nombre des gouttes. Il ne semble pas que ce procédé ait pu être appliqué avec succès au diagnostic de la tuberculose.

Il en est de même de l'interférométrie que l'on a expérimenté avant tout dans les diverses tuberculoses animales.

Les propriétés lytiques du sérum des tuberculeux vis-à-vis du bacille de KOCH, récemment étudiées par BEZANÇON, présentent un intérêt considérable au point de vue biologique, mais elles ne semblent pas actuellement susceptibles d'applications diagnostiques ni pronostiques.

La réaction de l'activation du venin de cobra, décrite par CALMETTE, est beaucoup plus une curiosité scientifique qu'une méthode pratique de diagnostic.

La diminution de la teneur du sang en lipase a été donnée comme un signe de tuberculose. En réalité, elle existe dans toutes les cachexies quelles qu'elles soient. L'évolution de l'activité lipasique du sérum des tuberculeux ne semble correspondre à aucune tendance évolutive particulière.

Récemment, WELTMANN a proposé une réaction basée sur les variabilités de la capacité de coagulation du sérum en présence de sels de calcium. D'après cet auteur, plus une tuberculose est évolutive moins cette coagulation est facile. Selon CARRIÈRE, MARTIN et DUFSSÉ, cette réaction ne présente qu'un intérêt pratique secondaire.

Parmi les modifications de la composition chimique du sang, PALACIO a insisté sur la cholestérolémie. Une hypocholestérolémie indiquerait un terrain peu résistant, alors que l'hypercholestérolémie est habituelle dans les formes bénignes, fibreuses et florides. ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS ont étudié l'équilibre protéique du sérum. Ces auteurs ont constaté que le rapport sérine-globuline est abaissé dans la tuberculose pulmonaire et cet abaissement est proportionnel à la gravité du processus tuberculeux.

Tels sont les principaux procédés indiqués pour le diagnostic et le pronostic de la tuberculose. La plupart de ceux que nous venons de voir n'ont guère fait l'objet d'enquêtes étendues, aussi leur valeur n'est-elle pas bien connue.

VIII

VALEUR DIAGNOSTIQUE PRATIQUE DES REACTIONS BIOLOGIQUES

Après avoir passé en revue les principales réactions biologiques de la tuberculose, nous allons tenter de résumer rapidement les conclusions pratiques qui découlent de leur étude. Une telle récapitulation est loin d'être facile car les divers procédés préconisés ont été étudiés très diversement. Certains, comme la réaction de déviation de complément et la réaction de floculation ont fait l'objet de véritables enquêtes extrêmement étendues. D'autres, par contre, et peut-être aussi intéressantes, n'ont guère franchi les limites du laboratoire et n'ont été essayées que sur un petit nombre de malades. Cette récapitulation devra donc être faite sous la réserve de cette inégalité fondamentale.

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que la valeur diagnostique des réactions biologiques. Autrement dit, nous allons examiner quelle est la réaction qui permet d'affirmer la nature tuberculeuse d'un syndrome clinique donné.

On peut dire dès maintenant qu'il n'existe aucune réaction biologique qui soit à la tuberculose ce que la réaction de WASSERMANN est à la syphilis. On ne peut actuellement rien que par un examen de sang, dire que tel individu est tuberculeux et tel autre ne l'est pas. Nous avons dit dès le début de ce travail qu'à partir de la deuxième enfance et dans les milieux

urbains tout le monde est tuberculeux dans le sens biologique du terme, c'est-à-dire que tout le monde a été en contact avec le virus tuberculeux. Pour déceler cet état d'infection latente, la cuti-réaction à la tuberculine est de loin le meilleur procédé. Sa spécificité est pratiquement absolue et sa sensibilité est extrême. A l'état actuel de nos connaissances, tout individu présentant une réaction tuberculinique positive peut être considéré comme biologiquement tuberculeux.

C'est précisément cette sensibilité extraordinaire qui enlève beaucoup de la valeur pratique de l'épreuve à la tuberculine. Un si grand nombre d'individus étant pratiquement tuberculeux, la cuti-réaction ne permet guère de distinguer ceux qui présentent une tuberculose clinique de ceux qui sont tuberculisés dans le sens biologique du terme.

Les réactions d'agglutination et de fixation du complément, permettant un dosage de l'état de tuberculisation, devraient donc être théoriquement capables d'une telle distinction. Or, pratiquement il n'en est rien. Il nous semble qu'on peut éliminer d'emblée la réaction d'agglutination de peu d'intérêt pratique. A cause peut-être de sa technique délicate.

Il nous reste à examiner la réaction de déviation du complément qui est certainement le plus spécifique après la cuti-réaction. Sa sensibilité serait aussi grande que celle de cette dernière, mais on l'atténue en employant de petites quantités de sérum par rapport à l'antigène et en opérant avec un complément exactement titré. C'est certainement cette réaction, surtout selon la technique de BESREDKA, qui est actuellement le test le plus spécifique de la tuberculose.

Malgré sa grande spécificité comparée à celle des autres réactions, la réaction de fixation de la tuberculose reste très au-dessous de celle de la syphilis. Pour la rendre aussi sûre dans son application à la tubercu-

lose, il faudrait la compliquer à l'excès par des procédés de saturation des anticorps. Sous cette forme, la réaction perdrait toute possibilité d'utilisation pratique.

La réaction de floculation à la résorcine semble beaucoup moins spécifique que la précédente. Quant aux épreuves de sédimentation, elles n'ont aucune prétention à la spécificité et leur intérêt n'est pas là. Notons d'ailleurs qu'il n'y a pas une limite nette entre réactions spécifiques d'une part et tests empiriques d'autre part. Toutes sont destinées à mettre en évidence une modification de l'état physico-chimique du sérum. Selon le procédé mis en œuvre cette modification est plus ou moins facilement décelable et se distingue plus ou moins facilement des modifications analogues déterminées par d'autres maladies.

En définitif, il ne faudra pas trop demander aux réactions biologiques dans la tuberculose, ce ne seront que des méthodes adjuvantes, qui serviront à confirmer un diagnostic hésitant que la clinique, la radiographie et l'examen des crachats n'auraient pu élucider.

IX

LE PRONOSTIC BIOLOGIQUE

Etant donné les considérations théoriques que nous avons développées au début de ce travail et que nous avons répétées au chapitre précédent, il est plus facile de rendre compte du degré de tuberculisation d'un individu que d'assurer s'il est tuberculeux ou non (dans le sens clinique). Aussi, la plupart des réactions que nous avons étudiées ont-elles des prétentions pronostiques.

Avant de comparer leur valeur à ce point de vue, il s'agit de s'entendre sur le sens du terme pronostic. A notre avis, le pronostic implique une prévision de l'évolution favorable ou défavorable de la maladie. Pratiquement, c'est le problème qui se pose au médecin lorsqu'on lui demande si le malade va guérir ou bien succomber à la maladie. Or, depuis Hippocrate, on sait que le pronostic est ce qu'il y a de plus difficile en médecine.

Peut-on dire que les réactions que nous avons examinées donnent un pronostic de la tuberculose ? Nous ne le pensons pas. Tout ce qu'elles sont capables de préciser, c'est l'état présent de la maladie ; elles n'autorisent aucune prévision. Or, nous avons vu que le pronostic implique un certain degré de prévision. Certaines réactions biologiques, comme la séro-floculation à la résorcine et l'épreuve de sédimentation, donnent sans doute une image fidèle de l'état actuel

de la maladie, mais elles ne permettent de rien prévoir. D'ailleurs, les auteurs de langue allemande appellent ces réactions des réactions d'activité.

Il faut donc dire que les épreuves dites de pronostic ne sont en réalité que des épreuves d'activité du processus tuberculeux.

Parmi ces épreuves, deux nous paraissent supérieures à toutes les autres, ce sont : la séro-floculation de VERNES et l'épreuve de sédimentation. D'une façon plus objective et plus simple que les examens cliniques et radiologiques, ces épreuves rendent un compte exact de l'activité du processus tuberculeux. L'épreuve de sédimentation a sur la floculation l'avantage considérable de ne nécessiter aucune instrumentation spéciale. Par contre, lorsqu'on possède déjà un photomètre, la réaction de VERNES offre l'avantage de la simplicité et de la rapidité.

Un dernier point au sujet de la valeur pronostique de certaines réactions est leur disparition à la phase ultime de la maladie : il en est ainsi de la cuti-réaction à la tuberculine et de la réaction de fixation du complément.

Ce qu'il importe de dire c'est que toutes ces réactions ne sont que le reflet plus ou moins fidèle de l'état clinique actuel de la maladie. Un examen clinique complet, une radiographie donneront les mêmes renseignements, mais sans doute d'une façon moins objective et moins mesurable, principalement dans les tuberculoses chirurgicales. Une courbe de floculation ou une courbe de sédimentation est plus expressive, plus démonstrative que des résultats cliniques successifs.

C'est, d'ailleurs, là que s'arrêtent les avantages de ces méthodes. Pas plus que l'examen clinique celles-ci ne permettent de poser des pronostics sûrs. Il est

évident que selon l'état général et l'état pulmonaire on peut prévoir, dans une certaine mesure, l'évolution future de la maladie, sans être sûr de rien. Une caverne peut guérir, comme une lésion légère peut subir une aggravation fatale. De même des chiffres de floculation ou de sédimentation favorables peuvent brusquement changer et témoigner d'une aggravation.

Toutes ces réactions sont de précieux moyens adjuvants, mais ne peuvent à aucun moment remplacer les moyens cliniques ni pour le diagnostic, ni pour le pronostic.

CONCLUSIONS

I. — Les réactions de l'organisme vis-à-vis de l'infection tuberculeuse sont encore très mal connues. L'immunité et l'allergie qui constituent les deux modes principaux de réaction sont unies entre elles par une relation certaine, mais mal précisée. Etant donné cette ignorance théorique, les tests biologiques de la tuberculose ne peuvent être basés sur des notions solides.

II. — Les réactions tuberculiniques constituent des épreuves de tuberculisation d'une extrême sensibilité, mais leur importance pratique (mis à part le cas des jeunes enfants et celui des individus éloignés des milieux urbains) est minime précisément à cause de cette sensibilité.

III. — Toutes les autres réactions ont pour but de déceler certaines modifications physico-chimiques du sérum des individus tuberculeux. La plus spécifique d'entre elles est la réaction de déviation du complément, bien qu'elle reste encore très au-dessous des réactions similaires utilisées pour le diagnostic de la syphilis. Les réactions d'agglutination ne paraissent pas présenter d'intérêt pratique pour le diagnostic de la tuberculose. Au point de vue diagnostique, aucune des réactions biologiques proposées ne donne de réelles garanties dans les cas où la clinique hésite.

IV. — Certaines réactions, en particulier la séro-floculation à la résorcine et l'épreuve de sédimentation des globules rouges, sont dites des épreuves de pronostic. En réalité, elles renseignent seulement de l'état présent de la maladie et ne permettent pas d'en prévoir l'évolution. A ce point de vue-là elle ne sont donc pas supérieures à la clinique. Elles présentent néanmoins l'avantage des représentations pratiques et suggestives de l'activité du processus tuberculeux.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, BARIÉTY et COBOUNIS. — *Presse Méd.*, 20 nov. 1929.
- ARLOING. — *C. R. Acad. Scient.*, 1898, t. 126, p. 1550.
- ARLOING et COURMONT. — *J. Physiol. et Pathol. gén.*, 1903, t. 5, p. 701.
- BERNARD (L.) et VALTIS. — *Rev. Tuberc.*, février 1922.
- BESREDKA. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, t. 35, p. 291.
- BÉTHOUX et GÉNIN. — *Rev. Tuberc.*, février 1935.
- BEZANÇON et BERGERON. — *Rev. Tuberc.*, mai 1921.
- BEZANÇON et DE SERBONNES. — *J. Physiol. et Pathol. gén.*, 1909, t. 11, p. 1097.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1909, t. 67, p. 548.
- BONOME. — *Centralbl. f. Bakter.*, 1906, t. 43, p. 391.
- BOQUET et NÈGRE. — *Rev. Tuberc.*, avril 1920.
- BORDET. — *VIII^e Congrès Internat. Tuberc.*, La Haye, 1932.
- CALMETTE et MASSOL. — *C. R. Acad. Scient.*, 1909, t. 149, p. 760.
- *Ann. Inst. Pasteur*, 1914, t. 28, p. 338.
- CAMUS et PAGNIEZ. — *C. R. Acad. Scient.*, 1901, t. 53, p. 734.
- DEBENEDETTI et FORET. — *Soc. Et. Scient. Tuberc.*, 12 janvier 1935.
- DEBRÉ et BONNET. — *Paris-Méd.*, 7 janvier 1935.
- D'OELSNITZ. — *Soc. Méd. Hôp.*, 9 mai 1934.
- DUNLOP. — *Edinburg Med. Journ.*, mars 1930.
- FAHREUS. — *Acta Med. Scand.*, 1921, t. 55, p. 1.
- FORNET. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, t. 35, p. 797.
- GERNEZ et MARCHANDISE. — *Soc. Et. Sc. Tuberc.*, 12 janvier et 9 mars 1935.
- HERRMAN (R.). — *Die Praxis des Hämogramms in der Diagnostik der Lungentuberkulose*. Leipzig, 1935.

- ISAR. — *Münch. Med. Woch.*, 1910, p. 182.
 JOUSSET. — *Bull. Méd.*, 1907, p. 425.
 KOHLER. — *Klin. Wochschft.*, 1923, p. 625.
 LEVADITI. — *Presse Méd.*, 1907, p. 569.
 LINZENMEIER. — *Münch. Med. Wochschft.*, 1923, p. 1243.
 MATTÉI. — *Science Méd. Prat.*, 1930, p. 339.
 MOZER et FRIED. — *Rev. Tuberc.*, 1922, t. 2, p. 381.
 NÈGRE. — *Presse Méd.*, 13 juin 1934.
 OSUMI. — *Ztschft. f. Immschung*, 1924, t. 40, p. 237.
 PALÁCIO. — *Arch. argent. enferm. apar. respir.*, nov. 1934.
 PINNER. — *Die Serodiagnose der Tuberkulose*, Leipzig, 1927.
 PLATONOF. — *Rev. Tuberc.*, juillet 1935.
 PONS. — *Presse Méd.*, 21 septembre 1935.
 PRUNELL. — *C. R. Acad. Scient.*, 1926, t. 95, p. 1514.
 RIEUX et BASS. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, t. 35, p. 378.
 TROISIER, BARIÉTY et NICO. — *Bull. Acad. Méd.*, 9 juillet 1935.
 URBAIN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, t. 36, p. 528.
 URBAIN et FRIED. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, t. 36, p. 538.
 VERNES. — *Travaux Inst. Proph.*, 1926, p. 5.
 VERNES, BRICQ et GAGER. — *Ann. Inst. Proph.*, 1926, p. 29.
 VOS. — *Ztschft. f. Tuberk.*, mai 1931.
 WEILL (J.-A.). — *Paris Méd.*, 11 février 1933.
 WESTERGREN. — *Klin. Wochschft.*, 1922, p. 1359 et 2188.
 WIDAL et LE SOURD. — *Soc. Méd. Hôp.*, 1901, p. 787.

